



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Níveis reduzidos de hipocretina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença de Parkinson e sua relação com sonolência excessiva diurna: revisão sistemática

Lucas Mascarenhas Santos Pinto

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

P659 Pinto, Lucas Mascarenhas Santos.

Níveis reduzidos de hipocretina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença de Parkinson e sua relação com sonolência excessiva diurna: revisão sistemática / Lucas Mascarenhas Santos Pinto. – 2016.

29 fl. ; il.

Orientador: Prof. Ailton de Souza Melo.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Doença de Parkinson. 2. Distúrbios do sono por sonolência excessiva.
I. Melo, Ailton de Souza. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.858



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Níveis reduzidos de hipocretina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença de Parkinson e sua relação com sonolência excessiva diurna: revisão sistemática

Lucas Mascarenhas Santos Pinto

Professor orientador: **Ailton de Souza Melo**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

Monografia: *Níveis reduzidos de hipocretina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença de Parkinson e sua relação com sonolência excessiva diurna: revisão sistemática*, de **Lucas Mascarenhas Santos Pinto**.

Professor orientador: **Ailton de Souza Melo**

COMISSÃO REVISORA:

- **Ailton de Souza Melo** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Igor Lima Maldonado**, Professor do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Nildo Manoel da Silva Ribeiro**, Professor do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

*"Peçam, e lhes será dado; busquem, e encontrarão;
batam, e a porta lhes será aberta.
Pois todo o que pede, recebe; o que busca, encontra;
e àquele que bate, a porta será aberta."*

Mateus 7:7,8

Aos Meus Pais,
Leila Pinto e Wilson Pinto

EQUIPE

- Lucas Mascarenhas Santos Pinto, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: lucaspinto.ba@gmail.com;
- Ailton de Souza Melo, Professor da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Igor Lima Maldonado, Professor do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA; e
- Nildo Manoel da Silva Ribeiro, Professor do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Ailton de Souza Melo**, pela presença marcante na minha vida acadêmica, com ensinamentos que vão desde a Medicina até à postura como cidadão e profissional.
- ◆ Aos Doutores **Igor Lima Maldonado** e **Nildo Manoel da Silva Ribeiro**, membros da Comissão Revisora desta monografia, pelo prestígio e boa vontade em aceitarem transmitir suas experiências de modo a contribuir para a melhor qualidade do trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURA, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	7
V. RESULTADOS	9
VI. DISCUSSÃO	14
VII. CONCLUSÕES	16
VIII. SUMMARY	17
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
X. ANEXO	21

ÍNDICE DE FIGURA, QUADRO E TABELAS

FIGURA

FIGURA I. Fluxograma de seleção dos artigos **9**

QUADRO

QUADRO I. Artigos selecionados **10**

TABELAS

TABELA I. Características metodológicas dos estudos **11**

TABELA II. Características demográficas dos estudos **12**

I. RESUMO

A Síndrome não-motora da doença de Parkinson tem sido alvo de intensa investigação até os dias atuais. Sonolência excessiva diurna faz parte de seu espectro de manifestações, como ocorre na narcolepsia. Isso levou à pesquisa e descoberta de que também há perda de neurônios produtores de hipocretina (orexina), um hormônio regulador do ciclo sono-vigília, na doença de Parkinson. Entretanto, estudos divergem quanto à hipótese de o líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença de Parkinson e sonolência excessiva diurna ter níveis reduzidos de hipocretina, marcador diagnóstico importante na narcolepsia. **Objetivo:** determinar se níveis reduzidos de hipocretina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença de Parkinson estão associados a sonolência excessiva diurna. **Método:** foi realizada uma revisão sistemática de estudos com dosagem de hipocretina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença de Parkinson e sonolência excessiva diurna. **Resultados:** foram incluídos seis artigos. Dois estudos não mostraram diferença entre os níveis de hipocretina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com e sem sonolência excessiva diurna. A maioria dos artigos não mostrou associação entre níveis de hipocretina e parâmetros subjetivos e objetivos desse distúrbio do sono. Um dos trabalhos encontrou relação entre sonolência excessiva diurna e dose de medicamento agonista dopaminérgico e também entre índice apneia/hipopneia. **Discussão:** apesar da heterogeneidade metodológica, os artigos divergiram da tese de uma fisiopatologia comum entre doença de Parkinson e narcolepsia, mostrando que o distúrbio do sono envolvido se reflete de forma diferente no líquido cefalorraquidiano dos pacientes nas duas condições. **Conclusão:** Os estudos mostraram ausência de associação entre níveis reduzidos de hipocretina no líquido cefalorraquidiano e sonolência excessiva diurna na doença de Parkinson.

Palavras chave: 1. Hipocretina; 2. Orexina; 3. Hipocretina-1; 4. Orexina-a; 5. Doença de Parkinson; 6. Sonolência excessiva diurna; 7. Líquido cefalorraquidiano; 8. Perda neuronal; 9. Distúrbios do sono; 10. Pródromo; 11. Narcolepsia.

II. OBJETIVO

PRIMÁRIO

Determinar se níveis reduzidos de hipocretina (orexina) no líquido cefalorraquidiano de pacientes com doença de Parkinson estão associados a sonolência excessiva diurna.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

James Parkinson descreveu, em 1817, a síndrome motora clássica da moléstia que leva o seu nome, caracterizada por bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural. Desde então, essa definição tem sido dogmática na prática médica. Ainda nessa época, Parkinson também descreveu sintomas não-motores associados à patologia, levando a uma intensa evolução investigativa que se estende até os dias atuais acerca da chamada síndrome pré-motora da doença de Parkinson (DP). Estudos demonstraram que distúrbios do sono fazem parte deste espectro¹⁻⁴. Pelo fato de a etiologia da DP ainda não ser inteiramente compreendida, a formulação de hipóteses com base na interação entre conhecimento clínico, achados fisiopatológicos e estudos epidemiológicos é fundamental para novas descobertas sobre essa síndrome multifatorial e de prevalência crescente no contexto atual de envelhecimento populacional do planeta⁵.

Por se tratar de uma síndrome progressiva, fez-se necessária a criação de uma escala de estadiamento para melhor análise de sua evolução, tanto em seus sintomas não-motores como em seus comprometimentos motores. A escala de Braak foi criada em com esse fim e tendo como base dados anatomopatológicos, particularmente levando em conta o principal mecanismo conhecido da doença; o acúmulo dos Corpos de Lewy nos neurônios afetados⁶. Oito anos depois, Hawkes, Del Tredici e Braak propuseram uma linha do tempo utilizando a referida escala e contemplando os sinais e sintomas da fase pré-motora, considerada como de 20 anos de duração e baseada em observações clínicas, patológicas e de diagnóstico por imagem⁷.

Durante a Fase 2 da Escala de Braak, que ocorre cerca de 10 anos antes das primeiras manifestações motoras, há acometimento do complexo cerúleo/subcerúleo. Se sabe que essa região anatômica contém receptores OX1 de hipocretina (orexina), peptídeo que, entre outras funções, regula o equilíbrio alimentar e o ciclo sono-vigília⁸. Portanto, é plausível a hipótese de que disfunções desse complexo levem a distúrbios do sono.

A narcolepsia é um distúrbio do sono crônico cujos sintomas incluem sonolência diurna excessiva, cataplexia e anormalidades do sono REM⁹. Se descobriu que, na maioria dos casos de narcolepsia, a hipocretina 1 é indetectável no líquido cefalorraquidiano (LCR) e esse fenômeno é provavelmente secundário a uma perda de neurônios produtores de hipocretina no hipotálamo^{10,11}.

Sintomas que ocorrem nos distúrbios de sono observados na DP se assemelham aos que ocorrem na narcolepsia, sobretudo o sono noturno fragmentado e o distúrbio comportamental do sono REM¹²⁻¹⁵. Isso sugeriu a hipótese de que mecanismos fisiopatológicos semelhantes estariam envolvidos, levando à descoberta de que há uma perda significativa de neurônios produtores de hipocretina também na DP¹⁶.

Parece sugestivo, por sua vez, que a perda de neurônios produtores de hipocretina leve a uma redução nos níveis desse hormônio no LCR de pacientes com DP, assim como observado na narcoplepsia, e que exista uma associação com a sonolência excessiva diurna observada em pacientes dessas duas condições. Entretanto, estudos observacionais investigando esse aspecto são recentes na literatura. Além de não existir uma compilação sistemática de seus resultados, possuem diferenças metodológicas entre si e limitações como o tamanho da população estudada. Comprovar a existência de correlação entre redução do hormônio no LCR dos pacientes com DP e sonolência excessiva diurna traria uma importante contribuição para melhor traçar o perfil multifatorial da doença e serviria de subsídio para abordagens diagnósticas e terapêuticas, sobretudo para o manejo das alterações do sono e vigília. A DP, como já mencionado, vem se tornando cada vez mais prevalente e, portanto, seus sintomas e manifestações, incluindo os distúrbios do sono, constituem uma potencial perda na qualidade de vida da população mundial.¹⁷⁻¹⁹

IV. METODOLOGIA

Desenho do estudo

Revisão sistemática.

População

Indivíduos entre 16 e 90 anos com dosagem dos níveis de hipocretina-1 no LCR.

Critérios de inclusão

- Estudos com seres humanos.
- Estudos que investigaram os níveis de hipocretina no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com diagnóstico de doença de Parkinson.

Critérios de exclusão

- Estudos que não consideraram ou investigaram a presença de sonolência excessiva diurna nos participantes.

Estratégias usadas para a pesquisa

Base de dados: MEDLINE e LILACS.

- Descritores: *hypocretin, orexin, hypocretin-1, orexin-a, Parkinson's disease e Parkinson disease.*

Consulta:

- (((hypocretin) OR orexin) OR hypocretin-1) OR orexin-a) AND Parkinson's disease
- (((hypocretin) OR orexin) OR hypocretin-1) OR orexin-a) AND Parkinson disease

Busca adicional:

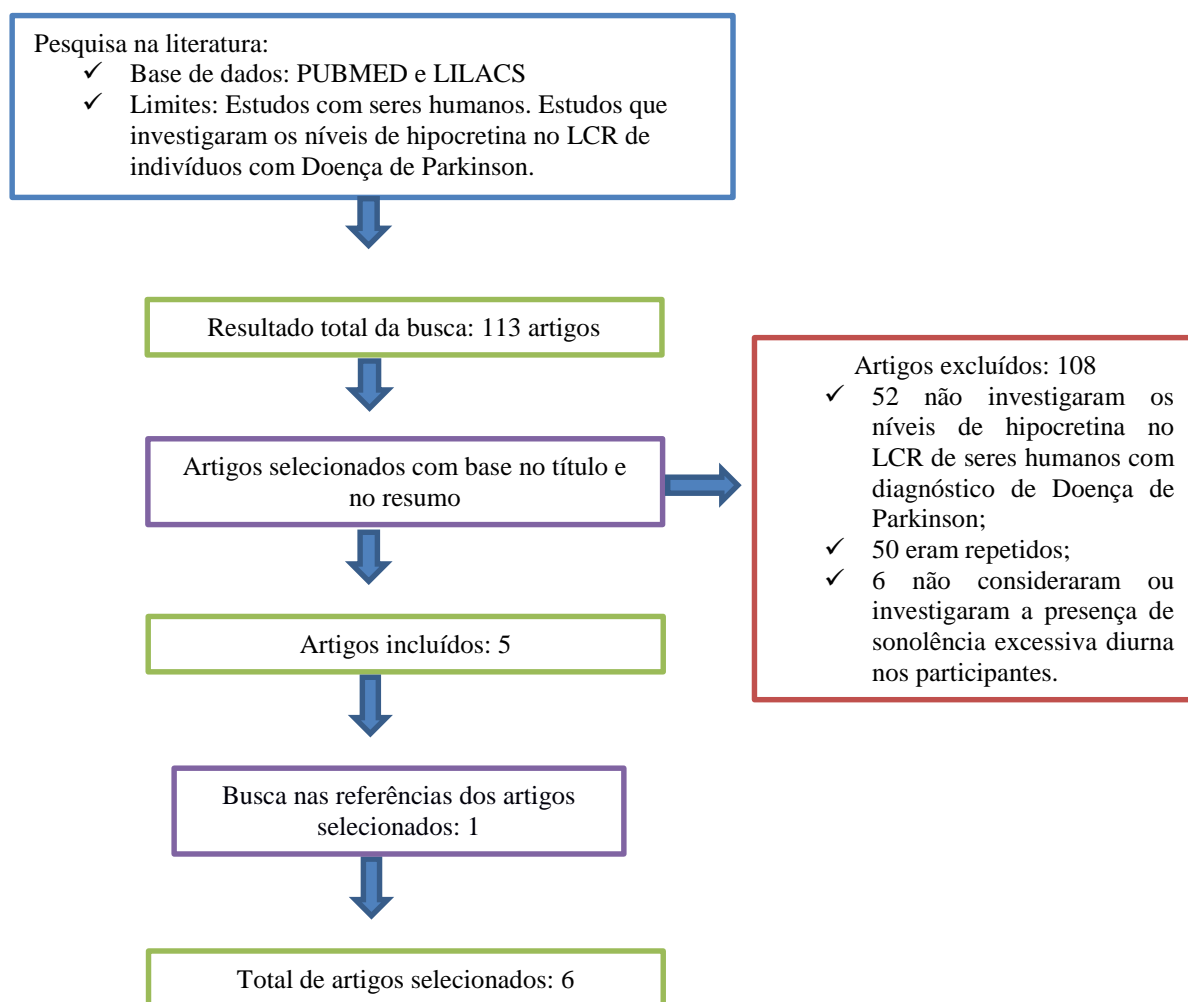
- Referências dos artigos encontrados através da busca eletrônica.

Os dados foram extraídos por dois revisores (estudantes de medicina) de forma independente, através de formulário padronizado (Anexo I) com os seguintes dados: autores, ano de publicação, país de procedência, tamanho da amostra, desenho do estudo, características da população estudada, duração do seguimento, avaliação de qualidade, desfechos considerados e resultados. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso. Na vigência de estudos com dados incompletos ou insuficientes, os autores serão contatados na tentativa de obtenção dos dados faltantes.

V. RESULTADOS

Após a busca, foram encontrados 113 artigos. Destes, 52 artigos não investigaram os níveis de hipocretina no LCR dos indivíduos, 6 não investigaram a presença de sonolência excessiva diurna nos participantes e 50 eram repetidos. Foram selecionados pela leitura do título e resumo 5 artigos. Fez-se também uma busca nas referências dos artigos selecionados, quando foi encontrado 1 artigo que atendia aos critérios do estudo. (Figura 1). Ao final das buscas, 6 artigos foram selecionados (Quadro 1).

FIGURA 1. Fluxograma da seleção dos artigos



QUADRO 1. Artigos selecionados

Autor	Título	Revista	Ano
Wienecke <i>et al.</i>	Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness?	Journal of Sleep Research	2012
Poryazova <i>et al.</i>	Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants.	European Neurology	2010
Compta <i>et al.</i>	Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia.	Brain	2009
Asai <i>et al.</i>	Cerebrospinal fluid-orexin levels and sleep attacks in four patients with Parkinson's disease.	Clinical Neurology and Neurosurgery	2009
Overeem <i>et al.</i>	Normal hypocretin-1 levels in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness.	Neurology	2002
Baumann <i>et al.</i>	Parkinsonism with excessive daytime sleepiness - A narcolepsy-like disorder?	Journal of Neurology	2005

Todos os estudos selecionados foram de caso-controle e publicados em inglês. Cinco artigos dosaram o LCR dos pacientes através de punção lombar. Um artigo (Poryazova *et al.*²²) não informou o local da punção. Cinco estudos avaliaram parâmetros do sono usando vídeo-polissonografia e realizaram Teste de Latência Múltipla do Sono (TLMS) com os participantes. Todos os artigos aplicaram a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) nos indivíduos. Um dos artigos investigou a associação com ataques do sono (Asai *et al.*²⁴).

TABELA I. Características metodológicas dos estudos

	Wienecke <i>et al.</i>	Poryazova <i>et al.</i>	Compta <i>et al.</i>	Asai <i>et al.</i>	Overeem <i>et al.</i>	Baumann <i>et al.</i>
Tipo de LCR	Lombar	Não informou	Lombar	Lombar	Lombar	Lombar
Realizou TLMS?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Aplicou ESE?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Escala de Hoehn Yahr	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Os estudos contemplaram um total de 141 participantes. As características demográficas podem ser visualizadas na Tabela 1. Dois artigos utilizaram dados de controles, um deles de forma retrospectiva. Todos os artigos usaram a escala de Hoehn e Yahr.

Wienecke *et al.*²¹ dividiram os 20 pacientes com DP em dois grupos: DP avançada (10 pacientes) e DP recente sem início de tratamento (10 pacientes). Apenas 16 pacientes com DP tiveram dosagem de hipocretina, mas o estudo não os identificou por grupo.

Poryazova *et al.*²² incluíram 30 pacientes com diagnóstico de DP idiopática no estudo, mas dosaram os níveis de hipocretina em apenas 3 pacientes.

Compta *et al.*²³ incluíram no estudo 20 pacientes com DP e demência relacionada a DP, além de um grupo controle de 22 indivíduos admitidos para cirurgia de joelho e anestesia intradural. Todos os participantes tiveram dosagem de hipocretina.

Asai *et al.*²⁴ incluíram no estudo 25 pacientes com DP e dosaram os níveis de hipocretina de todos eles.

Overeem *et al.*²⁵ incluíram 3 pacientes com DP em tratamento com agonista dopaminérgico e dosaram os níveis de hipocretina de todos.

Baumann *et al.*²⁶ incluíram no estudo 14 pacientes com parkinsonismo e dosaram os níveis de hipocretina de todos.

TABELA II. Características demográficas dos estudos

	Wienecke <i>et al.</i>	Poryazova <i>et al.</i>	Compta <i>et al.</i>	Asai <i>et al.</i>	Overeem <i>et al.</i>	Baumann <i>et al.</i>
Nº de participantes	20	30	63	25	3	14
Sexo						
Feminino	5	6	32	11	0	2
Masculino	15	24	31	14	3	12
Média de idade	61,5	65 ± 10	55,14	Não informado	61,66	69

Como os participantes, estudos e tipos de associação estudados variaram, os resultados, significados e limitações serão descritos numa síntese qualitativa.

Wienecke *et al.*²¹ encontraram valores normais nos níveis de hipocretina no LCR dos pacientes estudados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de hipocretina no LCR dos grupos de DP recente (525 ± 63 pg mL⁻¹, $P = 0,1$) e DP tardia (487 ± 57 pg mL⁻¹). Já os valores no grupo de pacientes com narcolepsia com cataplexia (14 ± 21) foram menores que os dos pacientes com DP ($P < 0.001$). Nos pacientes com DP, a hipocretina se relacionou com as latências médias de sono no TLMS ($r = 0.60$, $P = 0.02$). Não houve correlação entre hipocretina no LCR dos pacientes com DP e duração da doença, idade ou dose do agonista dopaminérgico.

Poryazova *et al.*²² relataram concentrações normais de hipocretina-1 para os três pacientes. Todos apresentaram medida subjetiva positiva para SED (ESE). Um paciente apresentou valor de 5.5 min no TLMS de 5.5 min e outra paciente apresentou valor de 5 min no mesmo teste. Houve correlação significativa entre os valores de ESE e TLMS com dose do agonista dopaminérgico. Não houve relação com duração da doença ou gravidade segundo a escala de Hoehn e Yahr. Encontraram ainda que pacientes com DP e SED possuíam maior índice apneia/hipopneia e maiores doses de agonistas dopaminérgicos.

Compta *et al.*²³ não encontraram diferenças entre os níveis de hipocretina no LCR dos grupos de pacientes com DP sem demência (300.99 ± 58.68 pg/ml), pacientes com DP com demência (309.94 ± 65.95 pg/ml) e controles (321.15 ± 47.15 pg/ml) ($P = 0.67$). Também não houve diferença nos níveis ao comparar pacientes com DP e valor na ESE > 10 com os de valor ≤ 10 (300.60 ± 57.48 versus 309.46 ± 66.20 , respectivamente; $P = 0.49$). Não houve correlação entre os níveis de hipocretina no CSF e os valores da ESE ($r = -0.02$; $P = 0.8$), nem com os valores de TLMS ($r = -0.08$; $P = 0.6$) nos pacientes com DP.

Asai *et al.*²⁴ não acharam diferenças significativas entre os valores de hipocretina no LCR de pacientes com DP sem distúrbios do sono (302.3 ± 71.1), pacientes com DP e SED (286.1 ± 47.6) e pacientes com DP e ataques do sono (232.4 ± 12.4), apesar de encontrarem valores diminuídos nos pacientes com narcolepsia (94.8 ± 109.6). Houve correlação negativa dos níveis com a duração da doença ($P < 0.05$, $r = -0.51$). Os níveis de hipocretina no LCR dos pacientes com DP não se correlacionaram com o ESE ($p = 0.98$, $r = -0.67$).

Overeem *et al.*²⁵ mostraram que todos os 3 pacientes apresentavam níveis normais de hipocretina no LCR, mesmo possuindo diagnóstico subjetivo de SED segundo os valores da ESE. Todos os pacientes relataram sonolência excessiva diurna após tratamento com agonista dopaminérgico.

Baumann *et al.*²⁶ relataram valores de hipocretina no LCR dos pacientes com DP e SED variando de 350 a 603 pg/ml (média 497 pg/ml). Em dois pacientes, os níveis foram menores que os do grupo controle.

VI. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática, ao tentar comprovar a existência ou não da associação, motivou-se principalmente pelas semelhanças entre a evolução anatomopatológica da DP e a narcolepsia, tendo esta última já comprovada correlação entre alteração laboratorial liquórica e SED²⁷. A expectativa inicial, portanto, era de prover evidência de caráter bioquímico para apoiar o diagnóstico e a compreensão da gênese desse distúrbio do sono que já se inicia, de forma progressiva, na fase pré-motora da DP.

De modo geral, os estudos evidenciaram ausência de correlação entre redução nos níveis de hipocretina e parâmetros objetivos e subjetivos de avaliação de SED nos pacientes com DP. Wienecke *et al.*²¹, inclusive, evidenciaram associação entre o parâmetro objetivo (TLMS) e níveis aumentados, em vez de reduzidos, do hormônio nos pacientes com DP. Asai *et al.*²⁴ e Compta *et al.*²³ apresentaram método mais adequado para investigar essa associação em específico, já que compararam os níveis de hipocretina no LCR em pacientes com DP discriminando-os segundo a presença ou não de SED utilizando o critério subjetivo (ESE). A conclusão de ambos, apontando para a ausência de associação, corrobora os resultados dos outros artigos desta revisão, que incluíram apenas pacientes com DP e SED e que, a despeito da presença do distúrbio do sono, possuíam valores normais de hipocretina no LCR.

Wienecke *et al.*²¹ e Poryazova *et al.*²² foram além da investigação da presente revisão ao também comprovarem ausência de associação entre os níveis de hipocretina no LCR de pacientes com DP e SED e o grau de progressão da doença, duração e idade dos pacientes. Outra contribuição dos dois ficou por conta da investigação da relação da SED com a dose do agonista dopaminérgico, em que, dessa vez, divergiram na conclusão, tendo Wienecke *et al.*²¹ evidenciando ausência e Poryazova *et al.*²² evidenciando presença de associação. Nesse quesito, também Compta *et al.*²³ apontaram ausência de associação entre dose do agonista dopaminérgico e SED.

As associações adicionais que esses artigos trouxeram com os níveis de hipocretina, tão importantes quanto as evidências de ausência da associação investigada nesta revisão, convergem para a quebra da ideia de uma forte semelhança fisiopatológica entre DP e narcolepsia. Na DP, a SED que se manifesta em histórias clínicas e exames subjetivos e objetivos parece ser resultado de um caráter multifatorial que, no mínimo, se

manifesta como mais importante do que as evidências de fenômeno anatomopatológico de degeneração neuronal especificamente ligado ao ciclo sono-vigília. Nesse contexto, outras variáveis parecem estar envolvidas, como distúrbios respiratórios do sono, efeitos colaterais de terapia medicamentosa, transtornos psíquicos e outras causas de sono não reparador^{27,28,29}.

A degeneração de neurônios de hipocretina pode contribuir para a presença de SED, mas não de forma tão marcante como na narcolepsia, a ponto de se refletir em valores reduzidos do hormônio no LCR lombar. É importante salientar que, em quase todos os artigos desta revisão, o LCR avaliado foi também de origem lombar, que não oferece representação acurada de perda celular hipotalâmica. Outro ponto que deve ser observado é que esta revisão não conseguiu uma profunda avaliação da SED no contexto da fase pré-motora da doença.

Esta revisão possui uma série de limitações. A população estudada foi em pequeno número por envolver procedimento diagnóstico específico que nem todos os indivíduos portadores da síndrome, que já é rara na população geral, possuem indicação. A classificação de SED através da ESE, subjetiva, pode conter viés de informação. Não houve, por parte desta revisão, avaliação crítica dos detalhes técnicos na aferição dos níveis de hipocretina dos pacientes, nem em outros testes como a vídeo-polissonografia e o TLMS.

VII. CONCLUSÕES

1. Não existe associação comprovada entre níveis reduzidos de hipocretina no líquido cefalorraquidiano e sonolência excessiva diurna na doença de Parkinson.
2. A fisiopatologia envolvida na sonolência excessiva diurna na doença de Parkinson parece ter caráter multifatorial.
3. Não há evidência de associação entre redução nos níveis de hipocretina no líquido cefalorraquidiano e duração da doença.

VIII. SUMMARY

Parkinson's disease prodrome is not fully clear to date. As sleep disturbances are common manifestations, studies succeeded in finding hypocretin neurons loss in the disease, a pathophysiologic event that also occurs in narcolepsy. However, it is uncertain if cerebrospinal hypocretin levels are reduced in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness, an important diagnostic feature in narcolepsy. **Objective:** to determine whether low cerebrospinal hypocretin levels are associated with excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. **Method:** a systematic review of articles containing cerebrospinal hypocretin measurements of patients with Parkinson's disease and excessive daytime sleepiness was performed. **Results:** six studies were included. Two articles showed no difference between levels of patients with and without excessive daytime sleepiness. Most studies found no association between hypocretin levels and subjective or objective parameters for this sleep disturbance. One article found that excessive daytime sleepiness is associated with dopamine agonist doses and apnea-hypopnea index. **Discussion:** although there was a diversion in methods, the studies differed with the idea of a common pathophysiologic pathway in Parkinson's and narcolepsy by showing there is a different impact on the cerebrospinal fluid. **Conclusion:** studies showed lack of association between lower cerebrospinal hypocretin levels and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease.

Key words: 1. hypocretin; 2. orexin; 3.hypocretin-1; 4. orexin-a; 5-Parkinson's disease; 6. excessive daytime sleepiness; 7. cerebrospinal fluid; 8. neuron loss; 9. sleep disturbances; 10. prodrome; 11. narcolepsy

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442–6;
2. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388–93;
3. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, Hoffken H, Behr TM, Oertel WH, et al. Combination of ‘idiopathic’ REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005;128:126–37;
4. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572–7;
5. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson’s disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology* 26, S1 (2011) 1-58;
6. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol.* 2002 Oct;249 Suppl 3:III/1-5;
7. Hawkes CH, Tredici KD, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 16 (2010) 79–84;
8. Aston-Jones G. Brain structures and receptors involved in alertness. *Sleep Med* 2005;6(Suppl 1.):S3–7;
9. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev.* 2005 Aug;9(4):269-310;
10. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol.*2002;59(10):1553–1562;
11. Blouin AM, Thannickal TC, Worley PF, Baraban JM, Reti IM, Siegel JM. Narp immunostaining of human hypocretin (orexin) neurons: loss in narcolepsy. *Neurology.* 2005;65(8):1189–1192;
12. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology.* 2002 Apr 9;58(7):1019-24;

13. Gagnon JF1, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):585-9;
14. Rye DB. The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 2004; 63(Suppl3):S2-S7;
15. Overeem S, Mignot E, van Dijk JG, Lammers GJ. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:78-105;
16. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Jun;130(Pt 6):1586-95;
17. Quelhas R, Costa M. Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009 Fall;21(4):413-9. doi: 10.1176/appi.neuropsych.21.4;
18. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Oct 25;248(1-2):151-7. Epub 2006 Jun 21;
19. Ariel B, Neikrug, Jeanne E, Maglione, Lianqi Liu, Loki Natarajan, Julie A, Avanzino, Jody Corey-Bloom, et al. Effects of Sleep Disorders on the Non-Motor Symptoms of Parkinson Disease. *J Clin Sleep Med*. Nov 15, 2013; 9(11): 1119–1129;
20. Bridoux A, Moutereau S, Covali-Noroc A, Margarit L, Palfi S, Nguyen JP et al. Ventricular orexin-A (hypocretin-1) levels correlate with rapid-eye-movement sleep without atonia in Parkinson's disease. *Nat Sci Sleep*. 2013 Jun 12;5:87-91;
21. Wienecke M, Werth E, Poryazova R, Baumann-Vogel H, Bassetti CL, Weller M, et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *J Sleep Res*. 2012 Dec;21(6):710-7;
22. Poryazova R, Benninger D, Waldvogel D, Bassetti CL. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. *Eur Neurol*. 2010;63(3):129-35;
23. Compta Y, Santamaria J, Ratti L, Tolosa E, Iranzo A, Muñoz E, et al. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain*. 2009 Dec;132(Pt 12):3308-17;
24. Asai H, Hirano M, Furiya Y, Udaka F, Morikawa M, Kanbayashi T et al. Cerebrospinal fluid-orexin levels and sleep attacks in four patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 May;111(4):341-4;
25. Overeem S, van Hilten JJ, Ripley B, Mignot E, Nishino S, Lammers GJ. Normal hypocretin-1 levels in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):498-9;

26. Baumann CR, Khatami R, Werth E, Bassetti CL. Hypocretin (orexin) deficiency predicts severe objective excessive daytime sleepiness in narcolepsy with cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Mar;77(3):402-4;
27. Pagel JF. Obstructive sleep apnea (OSA) in primary care: evidence-based practice. *J Am Board Fam Med*. 2007;2 (4):392-398;
28. Hauser RA, Gauger L, McDowell Anderson W, Zesiewicz TA. Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep. *Mov Disord* 2000;15:658–663;
29. Mume CO. Excessive daytime sleepiness among depressed patients. *Libyan J Med*. 2010; 5:4626.

X. ANEXO

ANEXO I

Ficha de registro dos dados

Formulário de extração de dados	
ID – autor, ano de publicação:	
Ação a ser tomada	
O que será perguntado ao autor:	
METODO	
1. Desenho:	
2. Multicêntrico ou único-centro:	
3. Período do estudo:	
4. Justificativa para o tamanho da amostra:	
5. Geração da alocação:	
6. Ocultação da alocação:	
7. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados e por parte dos participantes:	
8. Controle de dados incompletos verificado:	
9. Livre de relato seletivo de desfechos:	
10. Outras fontes de vieses:	
11. Análise por intenção-de-tratar:	
12. Duração do seguimento:	
PARTICIPANTES	
1. N:	
2. Sexo:	
3. Idade (média):	
4. Cenário do estudo:	
5. Critérios de inclusão:	
6. Critérios de exclusão:	
INTERVENÇÃO	
1. Grupo experimental:	
1.1 Dose:	
1.2 Administração:	
1.3 Número de vezes por dia:	
2.4 Duração:	
DESFECHOS AVALIADOS	
1. Desfecho primário:	
2. Desfecho secundário:	
3. Contínuo ou dicotômico:	
NOTAS	
1. Declaração de conflito de interesse:	
2. Comentários:	